

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication : 2.104.932
(A n'utiliser que pour
le classement et les
commandes de reproduction.)
(21) N° d'enregistrement national : 70.32535
(A utiliser pour les paiements d'annuités,
les demandes de copies officielles et toutes
autres correspondances avec l'I.N.P.I.)

(13) DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION

1^{re} PUBLICATION

(22) Date de dépôt 8 septembre 1970, à 13 h 20 mn.
(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — «Listes» n. 17 du 28-4-1972.

(51) Classification internationale (Int. Cl.) A 61 k 27/00//C 07 d 49/00.

(71) Déposant : Société dite : FERLUX, résidant en France.

Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Guerbilsky, 38, avenue Hoche, Paris (8).

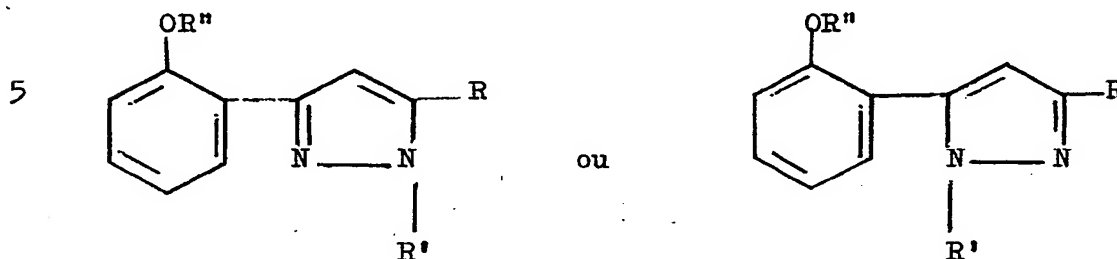
(54) Dérivés d'ortho hydroxy phényl-5 pyrazoles.

(72) Invention de :

(33) (32) (31) Priorité conventionnelle :

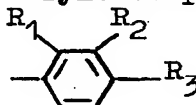
Vente des fascicules à l'IMPRIMERIE NATIONALE, 27, rue de la Convention - PARIS (15^e)

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés de l'ortho hydroxy phényl-5 pyrazole de formule générale :



10 dans laquelle :

R représente un radical furyle ou phényle substitué en ortho, méta et/ou para de formule



dans laquelle R_1 , R_2

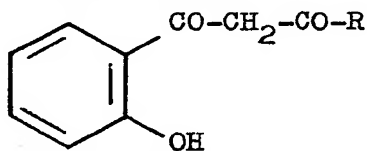
15 et R_3 , identiques ou différents, représentent soit un atome d'hydrogène, soit un atome d'halogène, par exemple le chlore ou le fluor, soit un radical alkyle inférieur, soit un radical alkyloxy, soit un radical nitro.

R' représente soit un atome d'hydrogène, soit un radical alkyle inférieur, aryle, arylalkyle, soit un radical nitroaryle.

R'' représente généralement un atome d'hydrogène, mais peut éventuellement être remplacé par un radical acétique $-\text{CH}_2-\text{COOH}$ ou un sel de cet acide.

25 Les composés, suivant l'invention, sont utiles du point de vue pharmacologique du fait qu'ils possèdent, à côté de remarquables propriétés hypocholestérolémiantes, des propriétés analgésiques, antiinflammatoires, sédatives, antipyrétiques auxquelles s'ajoutent pour certains des propriétés diurétiques.

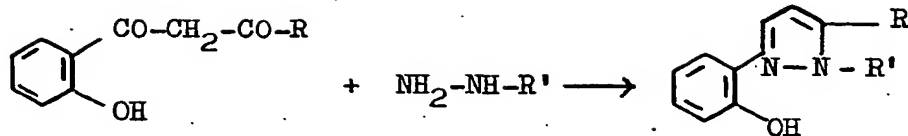
30 Les dérivés de l'invention sont obtenus par un procédé de fabrication caractérisé par le fait que l'on fait réagir une méthane dicétone de formule générale :



(II)

35

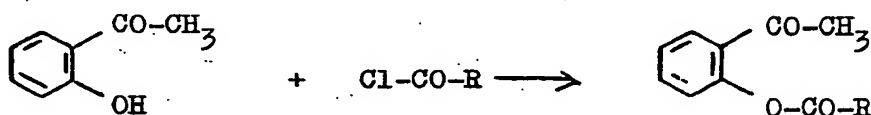
avec une hydrazine suivant la réaction :



R et R' ayant la signification déjà mentionnée.

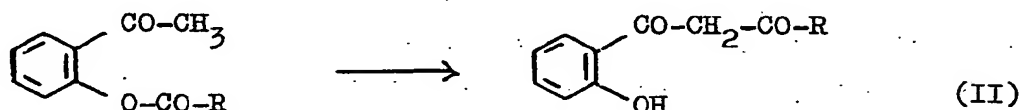
On prépare les composés de formule générale (II) par :

a) une réaction de condensation entre l'orthohydroxyacétophénone et un chlorure d'acide, suivant la formule :



La réaction étant effectuée dans la pyridine sous agitation constante.

b) une transposition de Baker-Venkataraman.



R ayant la signification déjà mentionnée, la réaction étant effectuée dans la pyridine en présence d'un agent alcalin tel que la potasse en poudre.

L'invention sera mieux comprise à la lecture de la description détaillée qui va suivre de quelques exemples non limitatifs de modes de réalisation suivant l'invention.

EXEMPLE I

Ortho hydroxy phényl-5 orthofluoro phényl-3 méthyl-2 pyrazole (n° 2)

On introduit successivement dans un Erlen Meyer 136 g (1 mole) d'ortho-hydroxy acétophénone, 158 g (1 mole) de chlorure d'acide ortho-fluoro benzoïque et 80 g de pyridine; on agite énergiquement le mélange.

Il se produit un fort dégagement de chaleur tandis qu'il se forme un précipité qui prend rapidement en masse. Le solide ainsi obtenu est repris par de l'eau chlorhydrique glacée. On agite le

mélange pendant 1 à 2 heures. On recueille le précipité blanc de (fluoro-2') benzoxyloxy-2 acétophénone qui, après lavage à l'alcool méthylique est séché à l'étuve à vide.

Le fluoro-2' benzoxyloxy-2 acétophénone est ensuite dissous
5 dans le minimum de pyridine. La solution est chauffée jusqu'à 50°C, additionnée de 60 g (\approx 1 mole) de potasse en poudre et agitée : l'abondant précipité jaune vif qui se forme est constitué par le sel de potassium de l'ortho-hydroxy fluoro-2' dibenzoyl méthane. Par acidification avec de l'acide acétique
10 dilué, on libère l'ortho-hydroxy fluoro-2' dibenzoyl méthane que l'on recueille par filtration.

On porte à reflux pendant 2 heures dans l'éthanol, 95, 20 g (0,077 mole) d'ortho hydroxy fluoro-2' dibenzoyl méthane et 7,2 g (0,155 mole) de méthyl hydrazine. On verse la solution
15 sur de l'eau chlorhydrique glacée. On isole le précipité et on le sèche, on obtient ainsi 20,4 g d'ortho hydroxy phényl-5 fluoro-2' phényl-3 méthyl-2 pyrazole.

D'après le mode opératoire décrit dans l'Exemple I, on prépare des dérivés pyrazoliques diversement substitués. La différence
20 essentielle vient du dérivé hydrazinique utilisé comme matière première.

On peut citer à titre d'exemple :

1'ortho hydroxy phényl-5 ortho fluoro phényl-3 pyrazole (n°1)
en utilisant l'hydrate d'hydrazine.

25 1'ortho hydroxy phényl-5 ortho fluoro phényl-3 phényl-2 pyrazole (n° 3) en utilisant la phényl hydrazine.

Les caractéristiques physico chimiques des dérivés ci-dessus figurent dans le tableau I.

EXEMPLE II

30 Ortho hydroxy phényl-5 para fluoro phényl-3 méthyl-2 pyrazole (n° 7)

On agite pendant 30 minutes le mélange constitué par 136 g (1 mole) d'ortho-hydroxy acétophénone, 158 g (1 mole) de chlorure d'acide p. fluoro benzoïque, 80 g de pyridine. On transvase la
35 préparation dans un bécher contenant de l'eau chlorhydrique glacée et on maintient l'agitation jusqu'à obtention d'un précipité blanc. On filtre, on lave avec du méthanol et on sèche à l'étuve à vide. On obtient avec un rendement de l'ordre de 85 % le fluoro-4' benzoxyloxy-2 acétophénone.

On dissout le produit obtenu dans le minimum de pyridine, on chauffe la solution à 70°, on lui ajoute 56 g de potasse en poudre et on agite vivement : il se forme un précipité jaune vif. On laisse refroidir, on acidifie : on recueille un précipité

5 jaune d'ortho-hydroxy fluoro-4' dibenzoyl méthane.

On porte à reflux 10 g d'ortho hydroxy fluoro-4' dibenzoyl méthane et 3,6 g de méthyl hydrazine dans 200 ml d'éthanol à 95 pendant 2 heures. On verse la solution sur de l'eau chlorhydrique et on recueille par filtration le précipité blanc d'ortho hydro-
10 xy phényl-5 para fluoro phényl-3 méthyl-2 pyrazole avec un rendement de 95 %.

On prépare de façon analogue :

1'ortho hydroxy phényl-5 para fluoro phényl-3 pyrazole (n° 6)
à partir d'hydrate d'hydrazine.

15 1'ortho hydroxy phényl-5 para fluoro phényl-3 phényl éthyl-2
pyrazole (n° 8)

à partir de phényl éthyl hydrazine.

1'ortho hydroxy phényl-5 para fluoro phényl-3 phényl-2 pyra-
zole (n° 9)

20 à partir de phényl hydrazine.

L'analyse élémentaire et le point de fusion de ces produits figurent dans le tableau I.

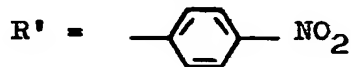
EXEMPLE III

25 Ortho hydroxy phényl-5 para fluoro phényl-3 para nitro phé-
nyl-2 pyrazole (n° 5)

On porte à reflux pendant 12 heures dans 400 ml d'éthanol à 95°, 20 g (0,077 M) d'ortho hydroxy fluoro-4' dibenzoyl méthane et 23,4 g (0,155 M) de para-nitro phényl hydrazine. Au
30 bout de 12 heures, on laisse refroidir : il se forme un précipité rouge vif que l'on filtre, lave à l'éthanol puis à l'eau et sèche.

On ajoute au produit séché 200 ml d'acétone additionnée de 5 ml d'acide sulfurique et on chauffe à ébullition pendant 30 minutes. On laisse refroidir puis on recueille le précipité
35 jaune pâle qui s'est formé.

Par cette méthode on prépare les dérivés de l'ortho hydroxy phényl-5 pyrazole pour lesquels :



Ainsi, on prépare 1'ortho hydroxy phényl-5 diméthoxy-3'-4' phényl-3 para nitro phényl-2 pyrazole (n° 11) à partir de 1'ortho hydroxy diméthoxy-3'-4' dibenzoyl méthane et de la para-nitro phényl hydrazine.

- 5 1'ortho hydroxy phényl-5 chloro-4' phényl-3 para nitro phényl-2 pyrazole
à partir de 1'ortho hydroxy chloro-4' dibenzoyl méthane et de la para-nitro phényl hydrazine.

EXEMPLE IV

- 10 Ortho hydroxy phényl-5 dichloro-3'-4' phényl-3 méthyl-2 pyrazole

On porte à reflux pendant 2 heures dans 400 ml d'éthanol à 95°, 20 g d'hydroxy-2 dichloro-3'-4' dibenzoyl méthane et 4,5 g de méthyl hydrazine. On verse la préparation sur de l'eau glacée et on isole par filtration 1'ortho hydroxy phényl-5 dichloro 3',4' phényl-3 méthyl-2 pyrazole.

Après recristallisation dans le méthanol on recueille 13,1 g, soit un rendement de 63 %.

- 20 On prépare 1'hydroxy-2 dichloro 3'-4' dibenzoyl méthane selon la méthode décrite dans l'exemple I en utilisant le chlorure d'acide 3',4'-dichloro benzoïque.

On prépare, en suivant la même technique 1'ortho hydroxy phényl-5 dichloro-3',4' phényl-3 phényl-2 pyrazole (n° 4) par réaction de 1'hydroxy-2 dichloro-3',4' dibenzoyl méthane sur la phényl hydrazine.

EXEMPLE V

Ortho-hydroxy phényl-5 diméthoxy 3',4' phényl-3 méthyl-2 pyrazole (n° 10)

- 30 On porte à reflux pendant 2 heures 20 g (1/15 de mole) d'hydroxy-2 diméthoxy-3',4' dibenzoyl méthane et 4,6 g (0,1 mole) de méthyl hydrazine dans l'éthanol à 95°. Après avoir versé la préparation sur de l'eau chlorhydrique, on agite vivement le mélange. On recueille par filtration le précipité formé. Après recristallisation on obtient avec un rendement de 63 % 1'ortho hydroxy phényl-5 diméthoxy-3',4' phényl-3 méthyl-2 pyrazole.

A partir de la même matière première et de l'hydrate d'hydrazine on obtient avec un rendement de 90 % 1'ortho hydroxy phényl-5 diméthoxy-3',4' phényl-3 pyrazole (n° 12).

Avec la phényl hydrazine on prépare l'ortho- hydroxy phényl-5 diméthoxy-3',4' phényl-3 phényl-2 pyrazole (n° 13).

Les caractéristiques de ces produits sont résumées dans le tableau 1.

5 EXEMPLE VI

Ortho hydroxy phényl-5 para chloro phényl-3 méthyl-2 pyrazole (n° 21).

On porte à reflux pendant 3 heures dans l'éthanol à 95°, 15 g d'hydroxy-2 chloro-4' dibenzoyl méthane et 3 g de méthyl hydrazine. La solution refroidie est versée sur de l'eau chlorhydrique et agitée énergiquement. Il se forme un précipité blanc d'ortho hydroxy phényl-5 para chloro phényl-3 méthyl-2 pyrazole.

D'après le même mode opératoire, on prépare :

avec l'hydrate d'hydrazine : l'ortho hydroxy phényl-5 para chloro phényl-3 pyrazole (n° 18)

avec la phényl hydrazine : l'ortho hydroxy phényl-5 para chloro phényl-3 phényl-2 pyrazole (n° 19)

Les caractéristiques de ces produits sont résumées dans le tableau I.

20 EXEMPLE VII

Ortho hydroxy phényl-5 furyl-3 méthyl-2 pyrazole (n° 23)

On porte à reflux pendant 2 heures dans l'éthanol à 95°, 23 g (0,1 mole) d' α -ortho hydroxy benzoyl α -furoyl méthane, et 6,9 g de méthyl hydrazine. Au bout de 2 heures on concentre la solution, reprend par de l'eau glacée et isole par précipitation le produit formé. Après recristallisation dans le mélange eau-éthanol le rendement est de 93 %.

En opérant de la même manière, avec l'hydrate d'hydrazine on obtient l'ortho hydroxy phényl-5 furyl-3 pyrazole (n° 22).

30 On prépare l' α -ortho hydroxy benzoyl α -furoyl méthane selon le mode opératoire décrit dans l'exemple I en utilisant comme matières premières l'ortho hydroxy acétophénone et le chlorure de l'acide furanne carboxylique.

EXEMPLE VIII

35 Acide O.[(furyl-2)-3 méthyl-2] pyrazole-5 phénoxy acétique

Dans un ballon de 100 ml, on dissout 1,6 g de NaOH dans 70 ml d'eau, on ajoute 1,9 g d'acide monochloracétique et 5,4 g d'ortho hydroxy phényl-5 furyl-3 méthyl-2 pyrazole. On chauffe à

reflux pendant 7 heures le mélange obtenu. On filtre à chaud; on ajoute de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à pH 1.

On filtre le précipité formé, on le lave à l'eau, on sèche à 80°C. L'acide O. [(furyl-2)-3 méthyl-2] pyrazole-5 phénoxy-

5 acétique ainsi obtenu fond à 180°C.

Analyse élémentaire :

	<u>Théorie</u>	<u>Trouvé</u>
C %	64,5	64,32
H %	4,70	4,80
N %	9,4	9,40

10 EXEMPLE IX

O. [(furyl-2)-3]pyrazole-5 phénoxy acétate de Na

Dans un ballon de 500 ml, on dissout 4 g (0,1 mole) de soude dans 250 ml d'eau et on ajoute 11,3 g (0,05 mole) d'ortho hydroxy phényl-5 furyl-3 pyrazole et 4,7 g (0,05 mole) d'acide monochlor-

15 acétique. On chauffe à reflux pendant 9 heures, on filtre à chaud, on laisse refroidir et on recueille par filtration le précipité d'O. [(furyl-2)-3] pyrazole-5 phénoxy acétate de Na. On le lave et on le sèche à l'étuve à vide (F = 250°C).

Analyse élémentaire :

	<u>Théorie</u>	<u>Trouvé</u>
C %	58,80	58,71
H %	3,59	3,76
N %	9,16	9,22

20

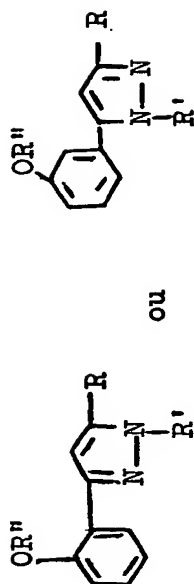




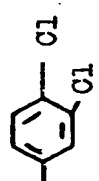

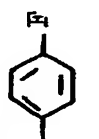
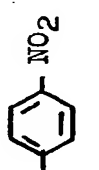
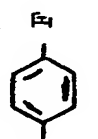
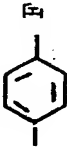




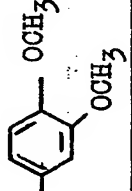
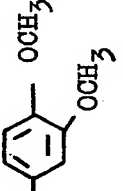



TABLEAU I*

Produit n°	R	R'	F ^o C	Analyse élémentaire					
				Calculé			Trouvé		
				C %	H %	N %	C %	H %	N %
1		- H	175°	71,0	4,32	11,00	70,79	4,43	11,09
2		- CH ₃	129°	71,6	4,90	10,45	71,47	5,00	10,51
3			88°	76,4	4,58	8,49	76,60	4,58	8,47
4			130°-131°	66,25	3,72	7,35	66,49	3,74	7,25
5			232°	67,10	3,76	11,20	66,85	3,94	11,04
6		- H	188°	71,00	4,32	11,00	71,44	4,71	11,03

* R'' = H

TABLEAU I (Suite) *

Produit n°	R	R'	F° C	Analyse élémentaire					
				Calculé			Trouvé		
				C %	H %	N %	C %	H %	N %
7		- CH ₃	142°	71,60	4,90	10,45	71,55	4,81	10,43
8		$-(CH_2)_2-$ 	193°	77,0	5,35	7,85	76,66	5,25	7,82
9			136°	76,40	4,58	8,50	76,21	4,64	8,28
10		- CH ₃	146°	69,9	5,85	9,02	69,84	5,86	8,85
11			187°	66,3	4,6	10,1	66,54	4,68	9,73




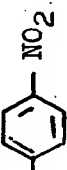
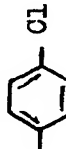


* R" = H

TABLEAU I (Suite) *

Produit n°	R	R'	F° C	Analyse élémentaire					
				Calculé			Trouvé		
				C %	H %	N %	C %	H %	N %
12		- H	214°	69,0	5,42	9,45	68,65	5,51	9,25
13			161°	74,1	5,45	7,52	73,84	5,47	7,11
14		- CH ₃	176°	77,30	6,06	10,60	76,59	6,05	10,62
15		- CH ₃	146°	76,80	5,65	11,20	76,78	5,49	10,90
16		- CH ₃	183°	65,10	4,45	14,25	64,44	4,40	14,08
17		- CH ₃	145°	59,9	3,78	8,75	60,25	3,59	8,67
18		- H	194°-195°	66,70	4,05	10,35	66,73	4,19	10,24

* R'' = H

TABLEAU I (Suite) *

Produit n°	R	R'	F°C	Analyse élémentaire					
				Calculé			Trouvé		
				C %	H %	N %	C %	H %	N %
19			139°-140°	72,50	4,34	8,07	72,41	4,36	7,84
20			239°-240°	64,50	3,60	10,75	64,33	3,52	10,67
21		- CH ₃	150°-152°	67,50	4,60	9,82	67,36	4,51	9,90
22		- H	138°	69,00	4,42	12,30	68,47	4,48	12,33
23		- CH ₃	60°	65,10	5,42	10,75	65,6	5,31	11,09

* * R'' = H

EXEMPLE XAction antiinflammatoire - Test de l'oedème au kaolin

- Le test de l'oedème au kaolin (Hillebrecht J. : Arzneim. Forsch. 4,607,1954) est pratiqué chez le rat. Chaque animal reçoit dans la voute plantaire 0,1 ml d'une solution à 10 % de kaolin dans l'eau distillée. Le volume de la patte est mesuré avant, 5 heures et 24 heures après l'injection de l'agent phlogogène à l'aide du pléthysmographe APELAB. On administre les produits à expérimenter à la fois préventivement et curativement par voie orale :
- intubation 48 heures et 24 heures avant le test
 - le jour du test, la dose en 2 intubations 2 heures et 3 heures après l'injection de l'agent phlogogène.
 - le lendemain une intubation 1 heure avant la mesure du volume de la patte.

On calcule le pourcentage d'inflammation de la patte des animaux 5 heures et 24 heures après l'injection du kaolin.

Produit n°	Toxicité aigüe souris PO mg/kg	Dose administrée PO mg/kg	Pourcentage d'activité
6	DL 50 > 1200	150	20
7	DL 50 > 1200	300	30

25 EXEMPLE XIAction antiinflammatoire : test de l'oedème à la carragénine

- Le test de l'oedème à la carragénine selon Winter (Winter C. Risley E., Proc. Soc. exp. Biol. 1961, 3,544-547) est pratiqué chez le rat. Chaque animal reçoit en injection dans la voute plantaire 0,05 ml d'une solution à 1 % de carragénine dans le sérum physiologique. On mesure le volume de la patte avant et 3 heures après l'administration par voie orale du produit à tester. Les mesures sont effectuées à l'aide du pléthysmographe APELAB.

Produit n°	Toxicité aigüe souris PO mg/kg	Dose administrée PO mg/kg	Pourcentage d'activité
5	DL 50 > 1200	180	20

EXEMPLE XIIActivité analgésique

Le test utilisé est celui de Siegmund (Siegmund E. Ladmus R. "A method for evaluating both non narcotic and narcotic analgesics" Proc. Soc. exp. Biol. 1957, b,95,729-31) pratiqué chez la souris. L'injection d'un agent irritant : la phénylbenzoquinone (en solution à 0,02 %) dans le péritoine de la souris détermine des mouvements d'étirements ou de torsion (Wirthing Syndrom). On administre le produit à expérimenter 30 minutes avant l'injection d'agent irritant. On compte le nombre d'étirements entre la 5ème et la 10ème minute après l'injection de phénylbenzoquinone.

Produit n°	Toxicité aigüe		Dose administrée		Pourcentage d'activité
	Souris PO	mg/kg	PO	mg/kg	
6	DL 50	> 1200	200		30
16	DL 50	> 1200	300		30

20 EXEMPLE XIIIEffet sur la potentialisation de la narcose

On utilise la méthode de Winter (Winter C.A., J. Pharmacol. exp. Ther. 1948, 94, 7-11) qui consiste à administrer par sonde gastrique à des souris le produit à tester et à noter le temps moyen d'allongement du sommeil induit par l'injection de mébubarbital. On utilise la chlorpromazine comme substance de référence.

Produit n°	Toxicité aigüe		Dose administrée		Activité à la chlorpromazine à 4 mg/kg PO
	Souris PO	mg/kg	PO	mg/kg	
2	DL 50	> 1200	100		40
3	DL 50	> 1200	100		50
1	DL 50	> 1200	100		50

EXEMPLE XIVActivité psychotrope sédatrice

On utilise la méthode de Dews modifiée (Dews P.B., Brit. J.

Pharmacol. 1953, 8, 46-48 - Boissier, J. Simon P. Arch.int.Pharmacodyn., 1965, 158, 217-221) pratiquée chez la souris. Les animaux isolés sont placés dans des cages traversées par des faisceaux de lumière infra-rouge croisés, tombant sur des cellules photoélectriques. Des actimètres permettent de totaliser le nombre de rayons lumineux traversés par l'animal dans chaque cage et d'apprécier ainsi l'activité motrice. On administre par voie buccale le produit à tester et on utilise la chlorpromazine comme substance de référence.

Produit n°	Dose administrée	Activité à la chlorpromazine à 5 mg/kg PO
1	150	87 %

15 EXEMPLE XV

Activité diurétique

On utilise des rats mâles à jeun répartis dans 4 cages à métabolisme :

- 4 de ces rats servent de témoins,
- 4 sont traités avec un produit de référence, l'hydrochlorothiazide, à la dose de 50 mg/kg/PO.
- 2 groupes de 4 sont traités avec le produit à tester dans les mêmes conditions : 50 mg/kg/par voie orale.

On recueille l'urine des rats pendant 6 heures (les animaux ne recevant aucune nourriture mais de l'eau à volonté) et on mesure le volume urinaire.

	Témoins	Traités à l'hydrochlorothiazide	Traités par composé n° 20	Traités par composé n° 21
Volume urinaire ml/6h	6,6	24,25	12,5	10,9

Le produit n° 20 présente, à la dose de 50 mg/kg par voie orale, une activité diurétique voisine de 33 % de celle de l'hydrochlorothiazide, et le produit n° 21 dans les mêmes conditions une activité voisine de 24 % de celle de l'hydrochlorothiazide.

EXEMPLE XVIAction hypocholestérolémiant

On dose le cholestérol total sérique par la méthode dite "microméthode de BECKMAN", qui est une adaptation de la méthode de ZAK (Am.J.Clin.Path.1957, 27 583).

On utilise des coqs de 2 kg qu'on maintient à jeun pendant 24 heures. On effectue une prise de sang témoin. Puis ils reçoivent pendant 5 jours un régime hypercholestérolémiant de la composition suivante :

- 450 g de blé
- 450 g de pommes de terre
- 25 g d'huile de coton
- 10 g de cholestérol.

Les coqs traités reçoivent en outre 100 mg/kg/jour de produit à tester, les autres servent de témoins hypercholestérolémisés. On effectue des prises de sang 5 à 6 heures après le traitement (les coqs étant mis à jeun pendant ces 6 heures).

On dose le cholestérol total sérique.

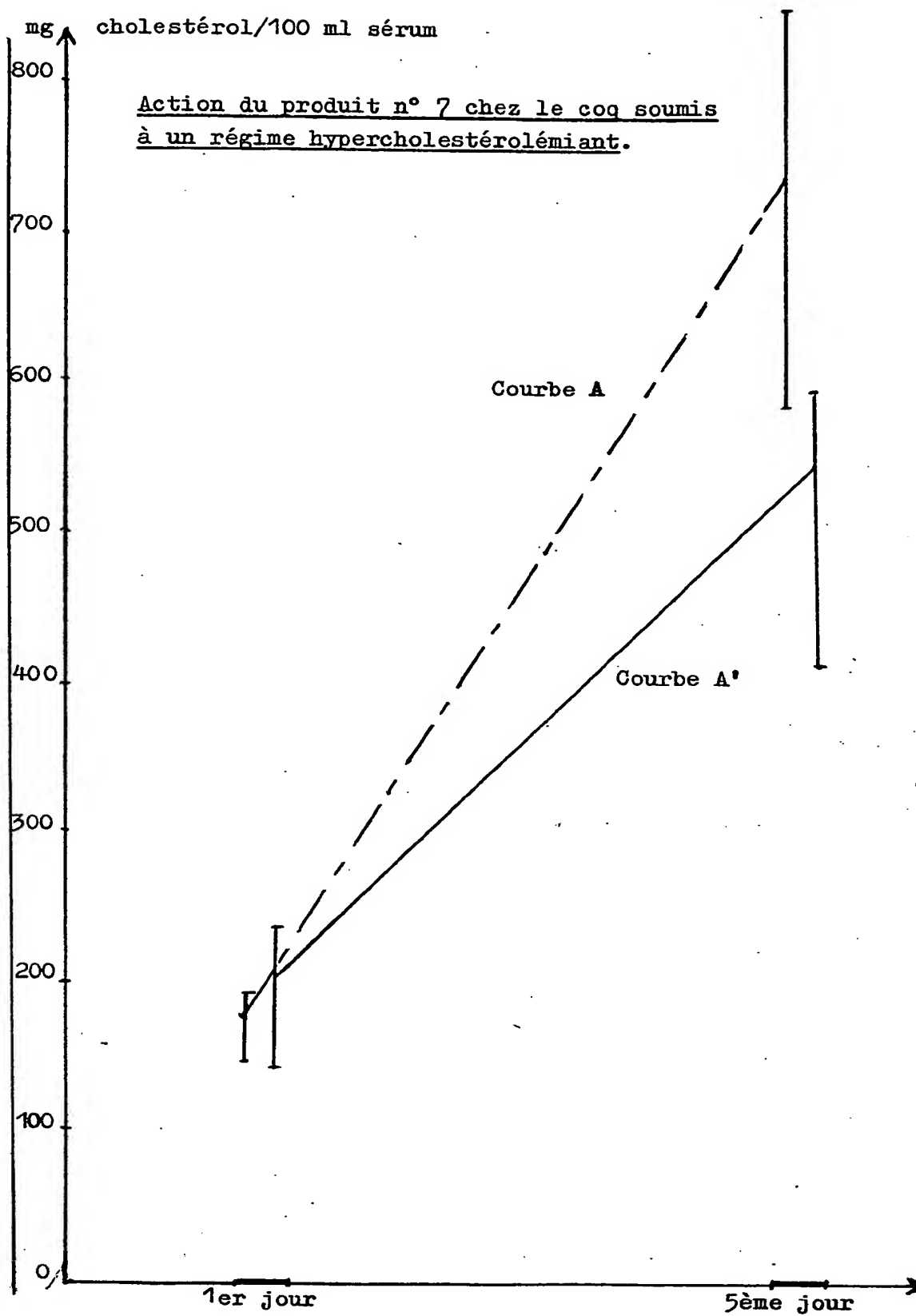
DATE	Taux cholestérol sérique mg/100 ml		
	Témoins	Produit n° 22	Produit n° 7
1er jour	171	165,5	196
5ème jour	714	420,5	535

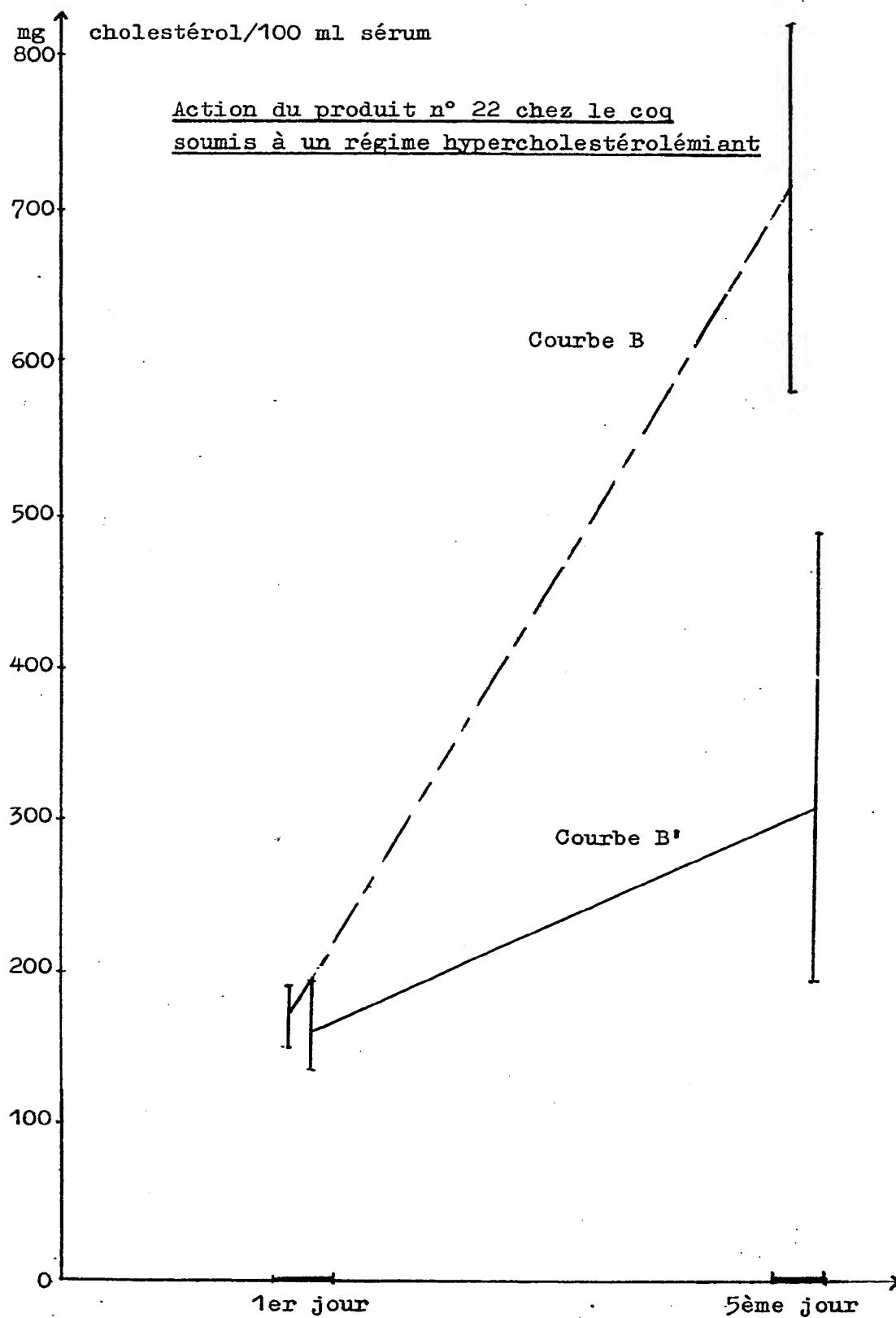
- Les courbes A et A' donnent la variation du taux de cholestérol en mg par 100 ml de sérum en fonction du temps (entre le 1er et le 5ème jour) :

- A) Chez le coq soumis à un régime hypercholestérolémiant
- A') Chez le coq soumis à un régime hypercholestérolémiant et traité par le produit n° 7.

- Les courbes B et B' donnent la variation de taux de cholestérol dans 100 ml de sérum entre le 1er et le 5ème jour :

- B) Chez le coq soumis au régime hypercholestérolémiant





B') Chez le coq soumis au régime hypercholestérolémiant et traité par le produit n° 22. Chez le coq de 2 kg soumis à un régime hypercholestérolémiant, les produits n° 7 et n° 22 administrés par voie orale à la dose de 100 mg par kg et par jour, présentent un pouvoir hypocholestérolémiant très net.

Ces intéressantes propriétés des dérivés selon l'invention font de ceux-ci d'utiles médicaments en thérapeutique dans le traitement d'affections diverses d'origine nutritionnelle, vasculaire, obésité, des manifestations de l'anxiété, d'algies diverses.

EXEMPLE XVII

On utilise en thérapeutique des comprimés présentant avantageusement la composition suivante :

Pour un comprimé :

15	Composé n° 22 selon l'exemple IV	0,250 g
	Kieselguhr	0,150 g
	Sucre	0,080 g
	Talc	0,015 g
	Amidon	0,020 g
20	Stéarate de magnésie	0,005 g

Les doses quotidiennes sont de 3 à 4 comprimés présentant la composition ci-dessus.

EXEMPLE XVIII

On utilise en thérapeutique des gélules présentant avantageusement la composition suivante :

Pour une gélule :

Composé n° 7 selon l'exemple II 0,250 g

Les doses quotidiennes sont de 3 à 4 gélules présentant la composition ci-dessus.

30 Bien entendu, l'invention n'est nullement limitée aux exemples décrits, elle est susceptible de nombreuses variantes accessibles à l'homme de l'art, suivant les applications envisagées et sans qu'on s'écarte pour cela du cadre de l'invention.

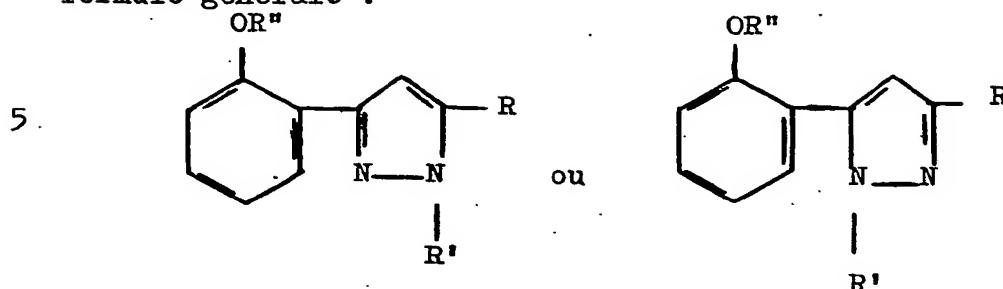
35 C'est ainsi qu'on peut préparer différentes compositions pharmaceutiques contenant un ou plusieurs des dérivés selon l'invention à titre de principes actifs. Ces compositions pharmaceutiques destinées à l'administration par voie orale, rectale, parentérale telles que comprimés simples ou dragéifiés, capsules,

gélules, suppositoires, ampoules buvables ou injectables, sont préparées selon l'art avec les excipients correspondant aux formes choisies : talc, amidon, lactose, stéarate de magnésie, résines, substances plastiques adhésives naturelles ou synthétiques, beurre de cacao, glycérides semi-synthétiques.

5 Les doses thérapeutiquement actives sont variables en fonction du sujet et de la gravité des cas. En raison de la faible toxicité des dérivés de l'invention elles peuvent s'échelonner entre 0,250 g et 1,000 g par jour par voie orale.

- REVENDECATIONS -

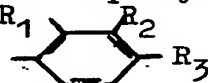
1.- Nouveaux dérivés de l'ortho-hydroxy phényl-5 pyrazole de formule générale :



10

dans laquelle :

R représente un radical furyle ou phényle substitué en ortho, méta et/ou para de formule



dans laquelle

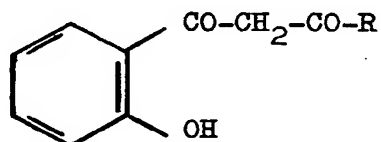
15 R_1 , R_2 et R_3 , identiques ou différents, représentent soit un atome d'hydrogène, soit un atome d'halogène, soit un radical alkyle inférieur, soit un radical alkyloxy, et dans ce cas, deux radicaux au moins parmi R_1 , R_2 , R_3 sont des radicaux alkyloxy identiques, soit un radical nitro.

20 R' représente soit un atome d'hydrogène, soit un radical alkyle inférieur, aryle, arylalkyle, soit un radical nitroaryle, à condition que lorsque R' est l'hydrogène ou un radical phényle non substitué, R ne soit pas un radical phényle non substitué.

25 R'' représente généralement un atome d'hydrogène, mais peut éventuellement être remplacé par un radical acétique $-\text{CH}_2-\text{COOH}$ ou un sel de cet acide.

2.- Procédé de préparation des composés suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'on prépare une méthane dicétone de formule générale

30



(II)

35 par condensation de l'ortho-hydroxyacétophénone avec un chlorure d'acide en présence de pyridine, suivie d'une transposition de Baker-Venhataraman en présence de pyridine et d'un agent alcalin, puis on fait réagir ledit composé (II) avec une hydrazine de formule $\text{NH}_2-\text{NH}-\text{R}'$ où R et R' sont tels que décrits dans la revendication 1.

3.- Médicaments notamment à activité hypocholestérolémiante, analgésique, anti-inflammatoire, sédative, caractérisés en ce qu'ils renferment au moins un composé actif, suivant la revendication 1, associé à un support pharmaceutiquement acceptable.

5 4.- Médicaments suivant la revendication 3, caractérisés en ce qu'ils renferment 0,25 à 1 g, environ, de composé actif.